

氏名	浅井利大
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第4201号
学位授与年月日	平成14年3月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文名	Magnesium supplementation prevents experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity via renin-angiotensin system independent mechanism (マグネシウム補給はレニン-アンジオテンシン系が関与しない機序により実験的慢性シクロスポリンA腎毒性を抑制する)
論文審査委員	主査教授 岩尾 洋 副主査教授 三浦 克之 副主査教授 西沢 良記

論文内容の要旨

【目的】免疫抑制剤シクロスポリンA(CsA)には腎毒性があり、特に腎移植後では移植片の生着に影響する重要な副作用である。CsA慢性腎毒性では、非可逆的な腎間質の線維化が認められる。この線維化はCsAにより起こる低マグネシウム(Mg)血症を補正することで完全に抑制されることを以前明らかにした。本研究ではMg補給による腎間質の線維化抑制機序を明らかにする目的で、腎間質へのマクロファージの浸潤、マクロファージ走化因子の発現ならびに線維化関連遺伝子の発現に対する効果を検討した。また、これまでにアンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)によるCsA慢性腎毒性の線維化抑制効果が報告されているため、Mgによる抑制効果との比較検討を併せて行った。

【方法】低Na食下にCsA15mg/kgを連日皮下注射することにより慢性腎毒性モデルを作成し、CsA+高Mg食投与群、CsA+ACEI(benazepril)投与群とvehicle投与群との間で各種遺伝子の発現に対する効果を検討すると共に、細胞浸潤ならびに尿細管間質病変に対する効果を検討した。

【結果】CsAにより早期よりマクロファージの浸潤とともにマクロファージ走化因子遺伝子の発現亢進を認めたが、これらの変化がMg補給ではほぼ完全に抑制されたのに対し、ACEI投与による抑制は部分的であった。また、CsA投与により線維化関連遺伝子の発現が亢進するとともに尿細管間質の縞状の線維化が認められたが、これらの変化もMg補給により著明に抑制されたのに対し、ACEIの抑制効果は部分的であった。

【結語】Mg補給による慢性CsA腎毒性の抑制機序には腎間質へのマクロファージ浸潤抑制効果が重要であると考えられた。また、この抑制機序にはマクロファージ走化因子の発現抑制が関与すると考えられる。さらにこれらの機序にはrenin-angiotensin系の阻害以外の機序が重要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

免疫抑制剤シクロスポリンA(CsA)には腎毒性があり、特に腎移植後では移植片の生着に影響する重要な副作用である。CsA慢性腎毒性では、非可逆的な腎間質の線維化が認められる。この線維化はCsAにより起こる低マグネシウム(Mg)血症を補正することで完全に抑制されることが既に明らかにされている。本研究は、Mg補給による腎間質の線維化抑制機序を明らかにする目的で、腎間質へのマクロファージの浸潤、マクロファージ走化因子の発現ならびに線維化関連遺伝子の発現に対する効果を検討したものであ

る。また、アンギオテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)によってCsA慢性腎毒性の線維化が抑制されることが報告されているため、ACEIとMgによる抑制効果を比較検討することにより、Mg補給による抑制機序のさらなる解明を試みた。

方法は、低Na食下にCsA15mg/kgを連日皮下注射することにより慢性腎毒性モデルを作成し、CsA+高Mg食投与群、CsA+ACEI(benazepril)投与群とvehicle投与群との間で各種遺伝子の発現に対する効果を検討すると共に、細胞浸潤ならびに尿細管間質病変に対する効果を検討した。

結果は以下の如くであった。CsAにより早期よりマクロファージの浸潤とともにマクロファージ走化因子遺伝子の発現亢進が認められたが、これらの変化がMg補給ではほぼ完全に抑制されたのに対し、ACEI投与による抑制は部分的であった。また、CsA投与により線維化関連遺伝子の発現が亢進するとともに尿細管間質の縞状の線維化が認められたが、これらの変化もMg補給により著明に抑制されたのに対し、ACEIの抑制効果は部分的であった。

以上より、Mg補給によるCsA慢性腎毒性の抑制機序には腎間質へのマクロファージ浸潤抑制効果が重要であると考えられた。また、この抑制機序にはマクロファージ走化因子の発現抑制が関与することが示唆された。さらにこれらの機序にはrenin-angiotensin系の阻害以外の機序が関与していると考えられた。

本論文はMg補給によるCsA腎毒性の抑制機序について検討し、新たな知見を加えるものであり、CsA慢性腎毒性の進展機序の解明にも寄与するものと考えられる。従って本研究は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。